

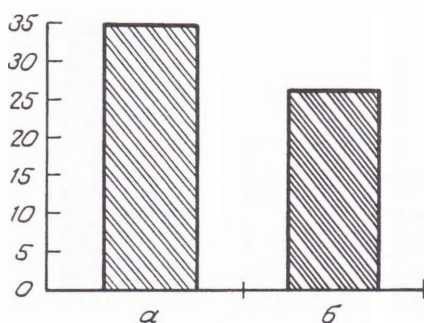


Рис. 6. Динамика изменения уровня МАУ на фоне 16 нед терапии небивололом.

так и к ускоренному формированию атеросклеротических бляшек в магистральных сосудах [4].

Динамика уровня МАУ за 16 нед терапии небивололом. Среди больных, включенных в исследование, у 30% пациентов была диагностирована МАУ. По уровню МАУ пациенты распределились следующим образом: исходный уровень МАУ до 20 мг/л имели 13% больных (1-я группа), 20–50 мг/л — 17% (2-я группа).

Через 16 нед терапии небивололом отмечалось достоверное уменьшение уровня МАУ. У 75% больных 1-й группы экспресс-тест определения уровня альбумина в моче дал отрицательный результат, у 60% больных 2-й группы уровень МАУ стал составлять менее 20 мг/л (рис. 6).

Таким образом 16-недельное применение нового высокоселективного β -блокатора небиволола (небилета) с NO-модулирующей активностью в группе пациентов с СД 2-го типа и АГ оказало значительное влияние на многие звенья патогенетической цепи развития ангиопатий, в частности ДН (гемодинамические и метаболические факторы, активность реакций окислительного стресса, способность эндотелия сосудов к синтезу NO). Подтверждением вышеизложенного явилось достоверное уменьшение уровня МАУ через 16 нед терапии препаратом.

Выводы

1. Через 16 нед терапии суперселективным β -блокатором небивололом (небилетом) с NO-модулирующей активностью в группе больных СД 2-го типа и АГ у 80% пациентов были достигнуты целевые значения АД.

2. Достижение целевых цифр АД на фоне применения небиволола сопровождалось достоверным уменьшением уровня гликемии и атерогенных фракций липидов, снижением выраженности оксидантного стресса.

3. Восстановление NO-продуцирующей функции эндотелия у больных СД 2-го типа и АГ на фоне терапии небивололом сопровождалось достоверным уменьшением уровня МАУ, что свидетельствует не только об улучшении функционального состояния почек, но и о снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М., 2003.
3. Котов С. В., Калинин А. П., Рудакова И. Г. Диабетическая нейропатия. — М., 2000.
4. Малышев И. Ю., Манухина Е. Б. // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 7. — С. 992–1006.
5. Celemajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111–1115.
6. Guigliano D., Ceriello A., Paolisso G. // Diabetes Care. — 1996. — Vol. 19. — P. 257–266.
7. Jensen T., Stender S., Deckert T. // Diabetologia. — 1988. — Vol. 31, Suppl. 3. — P. 142–145.
8. Kapelrud H., Bangstad H. J., Dahl-Jorgensen K. // Br. Med. J. — 1991. — Vol. 303. — P. 675–678.
9. Schmitz A. // Acta Diabetol. — 1992. — Vol. 29. — P. 47–69.
10. Stehouwer C. D. A., Lambert J., Donker A. J. M., van Hinsbergh V. W. M. // Cardiovasc. Res. — 1997. — Vol. 34. — P. 55–68.
11. Touyz R. M. // Curr. Hypertens. Rep. — 2000. — Vol. 2. — P. 98–105.

Поступила 07.10.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.611-004-02:616.379-008.64]-07:616.633.962.9

И. А. Бондарь¹, В. В. Климонтов¹, А. П. Надеев¹, Л. Б. Ким²

ЭКСКРЕЦИЯ ГИДРОКСИПРОЛИНА С МОЧОЙ И ЛОКАЛИЗАЦИЯ КОЛЛАГЕНА III, IV И VI ТИПОВ В КЛУБОЧКАХ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА С НЕФРОПАТИЕЙ

¹Новосибирская государственная медицинская академия, ²ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины (дир. — член-корр. РАМН В. А. Шкурупий) СО РАМН, Новосибирск

Цель работы — изучить метаболизм коллагена и аккумуляцию коллагена III, IV и VI типов в клубочках почек у больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа с ранними стадиями нефропатии. У 57 больных СД и 15 здоровых лиц определяли экскрецию пептидно-связанного и свободного гидроксипролина с мочой. У 17 больных проведено иммуногистохимическое исследование биоптатов почек с помощью моноклональных антител к коллагену III, IV и VI типов. Контролем служили почки 10 здоровых лиц, погибших от несчастных случаев. Значительное увеличение экскреции с мочой пептидно-связанного гидроксипролина обнаружено у больных СД с микро- и микроальбуминурией. Избыточная аккумуляция в клубочках коллагена IV и VI типов выявлена у 8 и 7 пациентов соответственно. Интерстициальный коллаген III типа обнаружен в клубочках у 9 больных, в то время как в контроле он отсутствовал. Полученные данные свидетельствуют о значительной интенсификации обмена коллагена и аккумуляции коллагена III, IV и VI типов в почечных клубочках у больных СД 1-го типа с ранними стадиями диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетическая нефропатия, метаболизм коллагена, коллаген III, IV, VI типа, гломерулосклероз.

The study was undertaken to investigate the metabolism of collagen and the accumulation of collagens III, IV, and VI in the glomeruli in patients with type 1 diabetes mellitus (DM) and early-stage nephropathies. The urinary excretion of peptide-bound and free hydroxyproline was determined in 57 patients with DM and 15 healthy individuals. Immunohistochemical investigations of their renal biopsy specimens were performed in 17 patients, by using monoclonal antibodies to collagens III, IV, and VI. The kidneys from 10 healthy individuals who had died due accidents served as a control. A significantly increased urinary excretion of peptide-bound hydroxyproline was found in patients with DM and micro- and macroalbuminuria. There was an excessive glomerular accumulation of collagens IV and VI in 8 and 7 patients, respectively. Interstitial collagen III was detected in the glomeruli of 9 patients while it was absent in the controls. The findings show the high rates of collagen metabolism and collagens III, IV, and VI accumulation in the glomeruli of patients with type 1 DM and early-stage diabetic nephropathy.

Key words: type 1 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, collagen metabolism, collagens III, IV, and VI, glomerulosclerosis.

Диабетическая нефропатия (ДН) — одно из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета (СД). Несмотря на достигнутые успехи в ранней диагностике и лечении ДН, частота развития почечной недостаточности при СД 1-го типа остается высокой. Сложность проблемы усугубляется тем, что формирование диабетического гломерулосклероза начинается задолго до снижения функции почек, по-видимому, еще на доклинических стадиях нефропатии [1].

В основе склерозирования почечных клубочков, как и в основе любого склеротического процесса, лежит аккумуляция коллагена. Установлено, что развитие ДН связано с накоплением в базальных мембранах и мезангиальном матриксе клубочков коллагена IV типа [9, 12]. В некоторых исследованиях обнаружены появление коллагена III типа [9, 12] и аккумуляция коллагена VI типа [7, 10, 13] в клубочках при выраженной нефропатии. Экспрессия этих коллагенов в клубочках на ранних стадиях ДН не изучена.

Открытым остается вопрос и о маркерах обмена коллагена, пригодных для клинической практики. Обычно об обмене коллагена судят по экскреции с мочой его метаболитов, в частности гидроксипролина (ГП). Последний присутствует в моче в виде свободной и пептидно-связанной фракций [3]. В некоторых работах показано возрастание экскреции ГП у больных с ДН [2, 15], однако неясно, в какой мере это отражает обмен коллагена в почках.

С учетом изложенного целью работы явилось изучение экскреции свободного и пептидно-связанного ГП с мочой и локализации коллагена III, IV и VI типов в почечных клубочках у больных СД 1-го типа с ранними стадиями нефропатии.

Материалы и методы

Исследование экскреции ГП проведено у 57 больных СД 1-го типа (25 мужчин и 32 женщин в возрасте 16—53 лет; средний возраст $30,6 \pm 9,6$ года). В исследование не включали больных с нарушением азотовыделительной функции почек, заболеваниями почек недиабетического генеза, патологией костной системы, кетоацидозом, обострением сопутствующих заболеваний. Основные группы обследованных составили пациенты с нормальной экскрецией белка с мочой (группа ДН₀; $n = 25$) и микроальбуминурией (группа ДН₁; $n = 20$), в группу сравнения вошли больные с протеинурией (группа ДН₂; $n = 12$). Клинико-лабораторная характеристика групп приведена в табл. 1. Контрольная группа состояла из 15 здоровых лиц (8 мужчин и 7 женщин) в возрасте 18—48 лет. Содержание

пептидно-связанного и свободного ГП определяли в утренней порции мочи по методу П. Н. Шараева и соавт. [3]. Результаты определения уровня ГП позволяли установить количество экскретируемого креатинина.

Морфологические исследования биоптатов почек проведены у 17 больных, в том числе у 11 с нормоальбуминурией, у 4 с микроальбуминурией и у 2 с протеинурией и нормальным клиренсом креатинина (0,68 и 0,8 г/сут). Пункционную нефробиопсию выполняли с целью уточнения характера и выраженности поражения почек у пациентов с диабетической ретинопатией и/или артериальной гипертензией. Пациенты давали письменное информированное согласие на проведение биопсии. Процедуру осуществляли под ультразвуковым контролем в лаборатории ультразвуковой диагностики (зав. — А. В. Сасин) Новосибирской государственной областной клинической больницы. Образцы ткани почек фиксировали в 10% растворе формалина. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, ШИК-реакцией, по Ван-Гизону. Проводили светоптическую микроскопию биоптатов, а также иммуногистохимические исследования локализации коллагена III, IV и VI типов в клубочках стрепто-видин-биотинным методом с помощью моноклональных антител фирмы "Novocastra Laboratories Ltd" (Великобритания). Контролем служили почки 10 здоровых лиц (5 мужчин и 5 женщин в возрасте 25—42 лет), погибших от несчастных случаев.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001) и программы BIOSTATISTICA 4.03 (S. A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык — "Практика", 1998). Применяли дисперсионный анализ (ANOVA), многофакторный регрессионный пошаговый анализ. Нормальность распределения проверяли по

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика групп больных СД

Показатель	Группа обследованных		
	ДН ₀ ($n = 25$)	ДН ₁ ($n = 20$)	ДН ₂ ($n = 12$)
Возраст, годы	$31,1 \pm 8,2$	$28,2 \pm 10,5$	$34,2 \pm 11,9$
Длительность СД, годы	$5,5 \pm 6,2$	$5,7 \pm 3,1$	$11,0 \pm 7,2^*$
Нб А _{1с} , %	$13,2 \pm 3,4$	$13,0 \pm 2,4$	$11,6 \pm 2,1$
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	$10,4 \pm 3,4$	$12,3 \pm 3,9$	$11,5 \pm 3,8$
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	$102,7 \pm 21,9$	$109,3 \pm 17,8$	$97,6 \pm 25,3$

Примечание. Звездочка — достоверное различие с группами ДН₀ ($p = 0,02$) и ДН₁ ($p = 0,007$).

критерию Шапиро—Уилкса, различия данных оценивали по критерию Стьюдента. В случае множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные представлены как средние и стандартные отклонения ($M \pm SD$).

Результаты и их обсуждение

Как видно из табл. 2, у больных СД с микроальбуминурией и протеинурией выявлено увеличение содержания пептидно-связанного ГП в моче по сравнению с контрольной группой: в 1,7 раза ($p = 0,01$) и 2,2 раза ($p = 0,01$) соответственно. Тенденция к повышению экскреции свободного ГП не достигала степени статистической значимости. По мере увеличения тяжести нефропатии повышалось отношение пептидно-связанного ГП к свободному. Считается, что уровень пептидно-связанного ГП отражает одновременно степень распада и скорость биосинтеза коллагена [2]. В связи с этим найденное увеличение экскреции пептидно-связанного ГП можно интерпретировать как свидетельство интенсификации метаболизма коллагена у больных СД 1-го типа с микро- и макроальбуминурией.

Зависимость экскреции пептидно-связанного ГП от пола, возраста пациентов, длительности СД, стадии ретинопатии и нефропатии, показателей среднесуточной гликемии была изучена с помощью многофакторного регрессионного анализа. Установлено влияние на экскрецию ГП длительности заболевания и уровня глюкозы в крови (регрессионные коэффициенты $\beta = 0,53$ и $\beta = 0,52$ соответственно; коэффициент детерминации $R_2 = 0,81$; $p < 0,001$). Последнее согласуется с представлениями о роли гипергликемии в активации синтеза коллагена при СД. В опытах *in vitro* доказано, что в условиях повышенного уровня глюкозы эпителиальные, эндотелиальные и мезангиальные клетки клубочков резко усиливают продукцию коллагена IV типа [5].

При светооптическом исследовании биоптатов у всех обследованных больных выявлены изменения, характерные для начальных стадий ДН, в виде гипертрофии клубочков, расширения мезангиального матрикса, пролиферации мезангиальных клеток,

утолщения стенок капилляров, дистрофических и атрофических изменений канальцев. Степень этих изменений варьировала от минимальной до умеренно выраженной. При окраске по Ван-Гизону определялось диффузное расположение коллагеновых волокон в клубочках, более выраженное у больных с микро- и макроальбуминурией. Узелковый тип гломерулосклероза не выявлен ни в одном случае. Очевидно, это объясняется тем, что данный тип склероза клубочков встречается на более поздних стадиях ДН [11].

При иммуногистохимическом исследовании биоптатов коллаген IV типа был обнаружен в базальных мембранах, мезангии и капсуле Боумена у всех больных СД и у лиц контрольной группы. При этом у 8 больных СД (у 6 с нормоальбуминурией, у 1 с микроальбуминурией и у 1 с протеинурией) отмечена диффузно-очаговая аккумуляция коллагена, в 4 случаях с резко положительной реакцией, чего не наблюдалось в контроле. У 6 пациентов этой подгруппы среднесуточное АД превышало 130/80 мм рт. ст. Коллаген IV типа, относящийся к классу минорных (нефибрилярных) коллагенов, является одним из основных структурных элементов мезангии и базальных мембран. В его функции входит обеспечение размероселективности почечного фильтра. Избыточная аккумуляция коллагена IV типа в базальных мембранах и мезангии считается характерным проявлением гломерулосклероза [9, 12].

Положительная реакция на коллаген VI типа в клубочках обнаружена у 7 больных; 4 пациента этой подгруппы имели нормальную экскрецию альбумина, у 3 выявлена микроальбуминурия. Среднесуточное АД у 4 больных оказалось выше 130/80 мм рт. ст. Слабоположительная реакция на коллаген VI типа отмечена у 5 обследованных. В контроле реакция варьировала от отрицательной до слабоположительной. О возможности обнаружения коллагена VI типа в почечных клубочках в норме сообщали и другие авторы [20]. Накопление этого коллагена ранее наблюдали при выраженной ДН в зонах диффузного [7, 13] и узелкового [7, 10, 13] гломерулосклероза. Имеются данные, что аккумуляция коллагена VI типа более характерна для диабетического гломерулосклероза, чем для гломерулопатий другой этиологии [7].

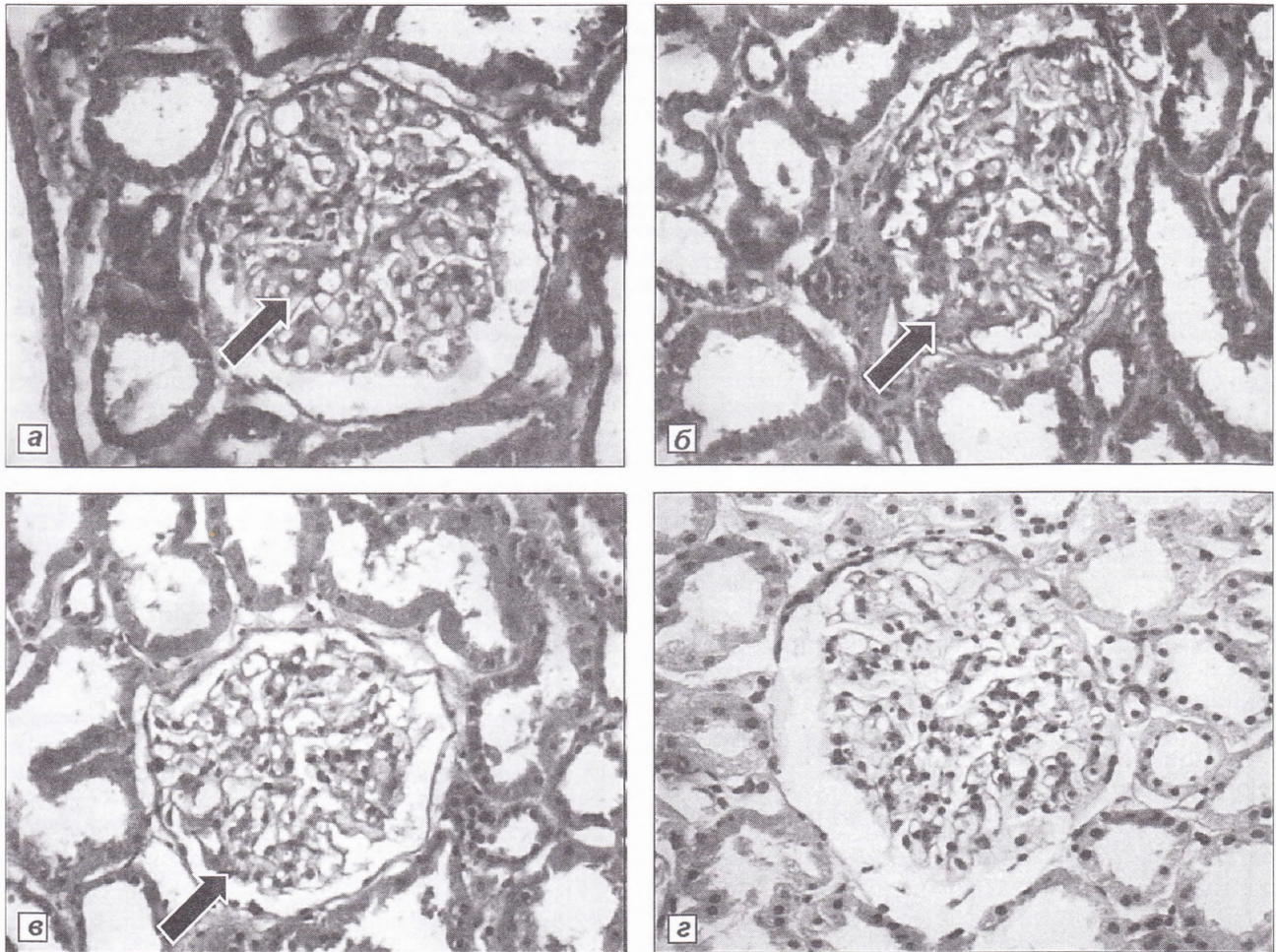
Положительная реакция на коллаген III типа в клубочках зафиксирована у 4 обследованных, еще у 5 выявлена слабоположительная реакция. Среди лиц с депозитами этого типа коллагена нормальную альбуминурию имели 5 пациентов, микроальбуминурию — 3, протеинурию — 1, повышение среднесуточного АД выше 130/80 мм рт. ст. — 5 человек. В контрольной группе коллаген III типа в клубочках не выявлялся. Известно, что в здоровых почках этот тип коллагена присутствует в интерстиции [12, 18]. Вместе с тем при патологии он может экспрессироваться в клубочках, что зафиксировано, в частности, при гломерулонефритах [18]. Описано накопление коллагена III типа в зонах узелкового [9] и тотального [12] гломерулосклероза у больных СД с выраженной нефропатией. В данной работе мы впервые обнаружили появление этого интерстициального коллагена в клубочках

Таблица 2

Экскреция ГП с мочой (в мг/ммоль креатинина) у больных СД 1-го типа с различными стадиями нефропатии

Показатель	Группа обследованных			
	контрольная ($n = 15$)	ДН ₀ ($n = 25$)	ДН ₁ ($n = 20$)	ДН ₂ ($n = 12$)
Пептидно-связанный ГП	$3,4 \pm 1,8$	$3,4 \pm 3,0$	$5,8 \pm 3,4^*$	$7,6 \pm 5,7^*$
Свободный ГП	$1,1 \pm 0,9$	$1,1 \pm 1,2$	$1,5 \pm 1,1$	$1,4 \pm 1,1$
Отношение пептидно-связанного/свободного ГП	$3,0 \pm 1,4$	$3,1 \pm 1,5$	$3,9 \pm 1,4^*$	$5,4 \pm 2,0^*$

Примечание. Звездочка — достоверное ($p < 0,05$) различие с контролем.



Иммуногистохимическое типирование коллагена IV, VI и III типов в биоптате почки больной С. с СД 1-го типа с микроальбуминурией. Окрашивание стрептовидин-биотиновым методом с моноклональными антителами к коллагену IV, VI и III типов. Ув. 400.

а — резко положительная реакция на коллаген IV типа в клубочке, диффузно-очаговый тип; б — положительная реакция на коллаген VI типа в клубочке; в — положительная реакция на коллаген III типа в клубочке; г — контрольное окрашивание без антител.

при формирующемся диффузном гломерулосклерозе на ранних стадиях ДН.

У всех больных с положительной реакцией на коллаген III типа отмечалась положительная или резко положительная реакция на коллаген IV и VI типов. Примером одновременной аккумуляции коллагена IV, VI и III типов в клубочках может быть представленный на рисунке фрагмент биоптата почки больной С., 19 лет, с длительностью СД 7 лет и микроальбуминурией 116 мг/сут.

При клинико-морфологическом анализе нами не выявлено отличий больных с избыточной локализацией коллагена VI, VI и/или III типов от остальных пациентов по возрасту ($27,3 \pm 6,4$ и $27,8 \pm 10,5$ года соответственно; $p > 0,05$), длительности СД ($5,2 \pm 4,9$ и $4,2 \pm 3,3$ года; $p > 0,05$), уровню Hb A_{1c} ($11,9 \pm 2,6$ и $13,2 \pm 3,8\%$; $p > 0,05$), скорости клубочковой фильтрации ($115,4 \pm 16,1$ и $105 \pm 10,2$ мл/мин; $p > 0,05$). Не было достоверных различий и в экскреции пептидно-связанного ГП ($2,6 \pm 2,5$ и $2,4 \pm 1,2$ мг/ммоль креатинина; $p > 0,05$). Вместе с тем у пациентов с избыточной аккумуляцией коллагена обнаружены более высокие цифры среднесуточного систолического и диа-

столического АД ($121,5 \pm 10,6$ и $111,4 \pm 7,6$ мм рт. ст.; $p = 0,06$; $79,8 \pm 4,8$ и $73,4 \pm 0,9$ мм рт. ст.; $p = 0,007$). Взаимосвязь депозитов коллагена в клубочках с более высоким уровнем АД может объясняться активацией ренин-ангиотензиновой системы. Ангиотензин II играет важную роль в развитии внутриклубочковой и системной гипертензии при ДН [1, 4] и, кроме того, является мощным стимулятором продукции коллагена [16].

Полученные данные доказывают наличие количественных и качественных изменений содержания коллагена в клубочках почек при СД. По-видимому, эти изменения связаны с глубоким нарушением синтетической функции клубочковых клеток. О последнем свидетельствуют и результаты исследований *in vitro*, в которых показано, что в условиях избытка глюкозы мезангиальные клетки повышают продукцию коллагена IV, а также VI [17] и I [19] типов.

Данные об интенсификации метаболизма коллагена и избыточной аккумуляции коллагена IV, III и VI типов в клубочках почек у больных с доклиническими стадиями ДН указывают на важность оценки обмена коллагена и разработки подходов к его коррекции в клинике. Для оценки метаболизма

коллагена у больных с ДН можно использовать определение экскреции с мочой пептидно-связанного ГП. Методика отличается доступностью и невысокой стоимостью, однако ее чувствительность на ранних (нормоальбинурических) стадиях ДН требует уточнения. Вопрос о коррекции обмена коллагена также остается открытым. Имеющиеся в настоящее время экспериментальные данные позволяют рассматривать ингибиторы АПФ [8] и гепарины [6] в качестве перспективных препаратов, способных препятствовать накоплению коллагена в почках при СД.

Выводы

1. У больных СД 1-го типа наблюдается интенсификация метаболизма коллагена, проявляющаяся увеличением экскреции с мочой пептидно-связанного ГП. Степень изменения метаболизма коллагена взаимосвязана с выраженностью нефропатии.

2. Развитие нефропатии у больных СД 1-го типа сопровождается избыточной аккумуляцией в клубочках почек коллагена IV и VI типов, а также появлением интерстициального коллагена III типа, в норме не присутствующего в клубочках. Накопление коллагенов начинается на ранних стадиях диффузного гломерулосклероза у больных с нормо- и микроальбинурией и сопровождается развитием артериальной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000.

2. Казакова И. А., Трусов В. В., Черемискина И. Б. // Клини. лаб. диагн. — 2003. — № 10. — С. 19–22.
3. Шараев П. Н., Ботникова Е. А., Иванов В. М. и др. // Лаб. дело. — 1990. — № 12. — С. 23–25.
4. Brewster U. C., Setaro J. F., Perazella M. A. // Am. J. Med. Sci. — 2003. — Vol. 326, N 1. — P. 15–24.
5. Danne T., Spiro M. J., Spiro R. G. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42, N 1. — P. 170–177.
6. Gambaro G., D'Angelo A., Del Prete D. et al. // Am. J. Nephrol. — 1999. — Vol. 19, N 4. — P. 530–534.
7. Groma V. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1998. — Vol. 13, N 2. — P. 305–312.
8. McLennan S. V., Kelly D. J., Cox A. J. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45, N 2. — P. 268–275.
9. Nerlich A., Schleicher E. // Am. J. Pathol. — 1991. — Vol. 139, N 4. — P. 889–899.
10. Nerlich A. G., Schleicher E. D., Wiest I. et al. // Kidney Int. — 1994. — Vol. 45, N 6. — P. 1648–1656.
11. Olsen S. // The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus / Ed. C. E. Mogensen. — Boston, 1994. — P. 141–150.
12. Razzaque M. S., Koji T., Taguchi T. et al. // J. Pathol. — 1994. — Vol. 174, N 2. — P. 131–138.
13. Razzaque M. S., Koji T., Harada T., Taguchi T. // Anal. Cell. Pathol. — 1997. — Vol. 15, N 3. — P. 175–181.
14. Riser B. L., Cortes P. // Ren. Fail. — 2001. — Vol. 23, N3–4. — P. 459–470.
15. Selby P. L., Shearing P. A., Marshall S. M. // Diabet. Med. — 1995. — Vol. 12, N 3. — P. 240–243.
16. Singh R., Alavi N., Singh A. K. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48, N 10. — P. 2066–2073.
17. Wakisaka M., Spiro M. J., Spiro R. G. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43, N 1. — P. 95–103.
18. Yoshioka K., Tohda M., Takemura T. et al. // J. Pathol. — 1990. — Vol. 162, N 2. — P. 141–148.
19. Zheng F., Fornoni A., Elliot S. J. et al. // Am. J. Physiol. Renal Physiol. — 2002. — Vol. 282, N 4. — P. F639–F648.
20. Zhu D., Kim Y., Steffes M. W. et al. // J. Histochem. Cytochem. — 1994. — Vol. 42, N 5. — P. 577–584.

Поступила 04.10.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.441-006.5-008.6-079.4

В. В. Фадеев¹, Н. А. Абрамова¹, С. А. Прокофьев³, Е. П. Гиттель², Г. А. Мельниченко^{1,3}, И. И. Дедов^{1,3}

АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОРУ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

¹Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов), ²лабораторная служба клиники акушерства и гинекологии (дир. — проф. Н. М. Побединский) ММА им. И. М. Сеченова, ³ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН

В основе патогенеза болезни Грейвса (БГ) лежит выработка стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), определение уровня которых в последние несколько лет стало внедряться в клиническую практику. В работе изучено диагностическое и дифференциально-диагностическое значение определения уровня АТ-рТТГ двумя методами первого поколения (с гетерологичным ТТГ): радиорецепторным анализом ("CIS bio international", Франция) и иммуноферментным анализом ("Medizum T. R. A."). Уровень АТ-рТТГ, а также антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ) исследовали у 206 пациентов, среди которых у 176 была диагностирована БГ, а у 30 — функциональная автономия (ФА) щитовидной железы, клинически, как правило, представленная многоузловым токсическим зобом. При сравнительном анализе 2 методов определения уровня АТ-рТТГ каких-либо преимуществ каждого из них выявлено не было, а их результаты значительно положительно коррелировали ($r = 0,91$; $p < 0,001$). Диагностическая чувствительность методов составила 80–88%, а специфичность — 60–70%. В результате сделаны выводы о том, что при отсутствии выраженной эндокринной офтальмопатии (ЭОП) клинические и традиционные инструментальные и лабораторные методы исследования не позволяют с достаточной точностью дифференцировать БГ и ФА щитовидной железы, тогда как использование определения уровня АТ-рТТГ существенно облегчает диагностику. Кроме того, было показано, что определение уровня ТВГ с помощью тест-систем, содержащих гетерологичный ТТГ, не может использоваться для оценки активности ЭОП.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, тиреотоксикоз, многоузловой зоб, эндокринная офтальмопатия, антитела.